


RELIS

PRODUSENTUAVHENGIG LEGEMIDDELINFORMASJON

 Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

 Øst
Tlf. 23 01 64 11

 Sør
Tlf. 23 07 53 80

 Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

 Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Mesalazin, sulfasalazin og graviditet

Spørsmål til RELIS

En kvinne med Crohns sykdom bruker mesalazin (Pentasa) depottabletter og sulfasalazin (Salazopyrin) stikkpiller. Hun planlegger nå graviditet, og det er behov for informasjon om eventuell risiko for fosteret.



ILLUSTRASJONSFOTO: KNUD NIELSEN

Generelt er aktiv inflammatorisk tarmsykdom i svangerskapet assosiert med lav fødselsvekt, høyere forekomst av spontanabort, prematuritet og perinatale komplikasjoner. Ved slike sykdommer er effekten av aktiv inflammasjon på barnet antatt å være mer skadelig enn eventuelle effekter av legemiddelbehandlingen. Behandlingen justeres ofte for å indusere eller opprettholde remisjon i svangerskapet (1).

Mesalazin

Den godkjente preparatomtalen sier at mesalazin passerer placentabarrieren, men at det ikke er observert teratogen effekt i dyrestudier. Den begrensede erfaringen ved bruk under graviditet tillater ikke en vurdering av mulige skadelige bivirkninger. Det har vært rapportert om blodsykdommer (leukopeni, trombocytopeni og anemi) hos nyfødte barn hvis mødre har blitt behandlet med mesalazin (2).

Andre kilder angir at det ikke er holdepunkter for at mesalazin har teratogen effekt (3,4,5). Mesalazin anses som førstevalg ved behandling av gravide kvinner med inflammatoriske tarmsykdommer (1), og nytten av behandling i svangerskapet oppveier en mulig økt risiko for fosteret (6).

Sulfasalazin

Sulfasalazin er et sulfonamid som splittes i azobindingen av bakteriene i kolon til de to hovedmetabolittene sulfapyridin og mesalazin (5-aminosalisytsyre) (7).

De godkjente preparatomtalene har forskjellige anbefalinger vedrørende bruk til gravide for henholdsvis peroral og rektal behandling med sulfasalazin:

- Preparatomtalen for stikkpillene sier at publiserte studier indikerer ingen teratogene effekter av sulfasalazin. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på foster. Risiko ved bruk sulfasalazin under graviditet vurderes som liten (7).
- Preparatomtalen for enterotablettene sier at publiserte studier indikerer ingen teratogene effekter av sulfasalazin. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på foster. Oral sulfasalazin hemmer absorpsjon og metabolisme av folsyre og kan medføre folsyremangel. Skadelige effek-

ter på svangerskapsforløpet eller fosteret kan derfor ikke helt utelukkes. Oral sulfasalazin skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den terapeutiske nytten for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret (8).

I Norsk legemiddelhandbok anbefales folsyretilskudd ved behandling med sulfasalazin (4). Slikt tilskudd kan redusere den teratogene risikoen av sulfasalazin og andre folsyreantagonister med liknende virkning (9,10). Flere kilder angir at det trolig ikke finnes risiko for teratogene effekter (1,4,5,9). Det skilles her ikke mellom rektal og peroral behandling. Sulfasalazin kan brukes hvis nødvendig, selv om det ikke lenger er førstevalg (1).

Forsiktighet ved bruk i siste trimester på grunn av risiko for hyperbilirubinemi og kjerneikterus hos den nyfødte har vært vanlig anbefaling fordi andre sulfonamider har gitt gulsott. Det er imidlertid ikke rapportert kjerneikterus og alvorlig neonatal gulsott hos barnet, selv når moren brukte sulfasalazin helt frem til fødselen. Risikoen ved bruk av sulfasalazin synes derfor å være nokså teoretisk (4,9).

Konklusjon

Adekvat behandling av gravide kvinner med inflammatoriske tarmsykdommer og tett oppfølging under graviditeten er viktig for fosterets utvikling. Det er ikke holdepunkter for teratogene effekter av mesalazin. For sulfasalazin er anbefalingene i litteraturen noe forskjellige. Behov for folsyretilskudd til gravide kvinner som behandles med sulfasalazin og grunnlag for forsiktighet ved bruk av dette legemidlet i tredje trimester er diskutert.

Referanser

- Schaefer C, editor. Drugs during pregnancy and lactation 2001; 1st ed.: 156–7.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Pentasa depottabletter. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 21. september 2005).
- RELIS database 2006; spm.nr. 3770, RELIS Vest. (www.relis.no/database).
- Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (30. juni 2006).
- Källen B, Källen K. Läkemedel och fosterskador. <http://www.janus-info.se/gravreg/> (30. juni 2006).
- Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk 2005; 7th ed.: 1010.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Salazopyrin stikkpiller. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 7. desember 2004).
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Salazopyrin EN enterotabletter. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 7. desember 2004).
- Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk 2005; 7th ed.: 1506–7.
- Briggs GG, Freeman RK et al, editors. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk 2005; 7th ed.: 1632–5.

Hanne Stenberg-Nilsen, cand. pharm og Tanja Holager, cand. pharm.

RELIS Sør, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF



Lipidmodifiserende middel.

ATC-nr.: C10A A05

TABLETTER 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg: Hver tablett innh.: Atorvastatinkalsium tilsv. atorvastatin 10 mg, resp. 20 mg, 40 mg og 80 mg, heldekkende, hjelpestoffer. Fargestoff: Titanoksid (E 171).

Indikasjoner: Hyperlipoproteinemi når kost- og livsstilsendringer ikke gir tilstrekkelig risikoreduksjon.

Dosering: Pasienten skal settes på standard kolesterolsenkende diett for atorvastatinbehandling initieres, og skal fortsette dietten under behandling med atorvastatin. Den vanlige startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosering for individualiseres basert på LDL-kolesterolsnivå ved behandlingsstart, behandlingsmål og pasientens respons på behandling. Terapeutisk respons sees innen 2 uker, og maks. respons oppnås vanligvis innen 4 uker. Dosejusteringsintervaller bør være 4 uker eller mer. Maks. dose er 80 mg 1 gang daglig. Medikamentet kan gis alene eller i kombinasjon med galle-syrebindere (40 mg atorvastatin pluss resin). Dosen kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat. Hos eldre og pasienter med nyrerfunksjon er dosejustering ikke nødvendig.

Kontraindikasjoner: Aktiv leversykdom eller utfordelig vedvarende forhøyede serumtransaminaser til over 3 ganger øvre normalnivå, myopati, graviditet og amning. Kvinner i fertil alder som ikke benytter egnet antikonseptjonsmiddel. Overfølsomhet for atorvastatin eller noen av hjelpestoffene i preparatet.

Forsiktighetsregler: Leverfunksjonstester anbefales utført før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen. Pasienter som utvikler forhøyede transaminaser bør monitoreres inntil tilstanden er normalisert. Der serumtransaminaser stiger til over 3 ganger øvre referanseverdi og forblir på dette nivået, anbefales dosejustering eller seponering av preparatet. Atorvastatin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med høyt alkoholkonsum og/eller med leversykdom i anamnesen. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med andre substanser som metaboliseres via cytochrom P-450 3A4. Atorvastatin og andre HMG-CoA-reduktase-hemmere kan i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og gi myalgi, myositt og myopati. Kan utvikle seg videre til rhabdomyolyse, en potensiell livstruende tilstand karakterisert av markert forhøyede kreatinkinasenivåer (CK) (>10 ganger øvre normalnivå), myoglobinuri og myoglobinuri, som kan føre til nyresvikt. Atorvastatin bør forskrives med forsiktighet til pasienter med predisponerende faktorer for rhabdomyolyse. CK bør måles før oppstart av statinbehandling når det foreligger nyresvikt, hypotyreose, tidligere ekstremitet muskelsykdom eller familiær muskelsykdom, tidligere muskelpå-vikning med statin eller fibrat, tidligere leversykdom eller alkoholmisbruk. Hos eldre (>70 år) bør nødvendigheten av behandling sees i forhold til andre faktorer som disponerer for rhabdomyolyse. I disse situasjonene bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulige fordeler og klinisk monitoring er anbefalt. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger øvre normalnivå), bør behandlingen ikke startes. CK bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller når det foreligger andre plausibele årsaker til forhøyet kreatinase, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger øvre normalnivå), bør målingen gjentas i løpet av 5-7 dager for å bekrefte resultatet. Pasienten skal oppfordres til straks å kontakte lege dersom muskel-smerter, muskelsvimmelhet eller muskelsvimmelhet skulle oppstå, spesielt hvis dette ledsages av sykdomsfølelse eller feber. Dersom slike symptomer opptrer bør CK måles. Dersom CK er betydelig forhøyet (>5 ganger øvre normalnivå) bør behandlingen stoppes. Dersom muskelsmerter symptomer er kraftige og gir daglig ubehag selv om CK er <5 ganger øvre normalnivå, bør seponering overveies. Dersom symptomene blir borte og CK normaliseres, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med atorvastatin, eller ev. et annet statin, men da med laveste dose og under nøye oppfølging. Atorvastatin skal seponeres hvis klinisk signifikant forhøyning av CK oppstår (>10 ganger øvre normalnivå), eller hvis rhabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes. Risikoen for rhabdomyolyse er økt ved kombinasjonsbehandling med legemidler som ciklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nifedipin, genfibrozil, andre fibrater eller HIV-proteasemhemmere. Følgende kvinner skal benytte egnet antikonseptjonsmiddel under behandling. Farmakokinetiske data hos barn foreligger ikke. I en kursingsstudie utført på mus med svært høye doser (ca. 250 ganger maks. anbefalt humandose, basert på mg/kg kroppsvekt), er det sett økt forekomst av hepatocellulære adenomer og karsinomer.

Interaksjoner: Risikoen for myopati ved behandling med andre legemidler i denne klassen øker ved samtidig administrering av ciklosporin, fibrater, muskelrelaxanter inkl. erytromycin og klaritromycin, nefazodon og antipsykotika i øzøgruppen inkl. itraconazol og HIV-proteasemhemmere eller nifedipin, og i sjeldne tilfeller har det resultert i rhabdomyolyse med renal dysfunksjon sekundært til myoglobinuri. Grapefruktjuice inneholder en eller flere komponenter som hemmer CYP 3A4, og kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP 3A4. Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice (>1 liter daglig) er derfor ikke anbefalt. Plasmakonsentrasjoner kan påvirkes ved samtidig behandling med erytromycin eller klaritromycin (konsentrasjonen av atorvastatin øker), digoxin (konsentrasjonen av digoxin øker ca. 20% ved høye atorvastatindoser), orale antikonseptjonsmidler (økte konsentrasjoner av noretisteron og etinyllostradiol). Kolestipol (konsentrasjonen av atorvastatin reduseres med 25%), inndelt er den lipidsenkende effekt større enn ved monoterapi. Antacida inneholdende magnesium- og aluminiumhydroksid reduserer konsentrasjonen av atorvastatin med 35%, dette påvirker imidlertid ikke LDL-kolesterolsenkelsen. Samtidig administrering av atorvastatin og warfarin forårsaket de første behandlingsdagene en liten reduksjon i protrombintid, som gikk tilbake til det normale innen 15 dager med atorvastatinbehandling.

Graviditet/Amning: Se Kontraindikasjoner. Overgang i placent: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Dyrestudier indikerer at HMG-CoA-reduktasehemmere kan influere på utviklingen av embryo eller foster. Overgang i morsmelk: Risiko ved bruk under amning er ikke klarlagt.

Bivirkninger: Tolereres vanligvis godt. Bivirkninger har vanligvis vært milde og forbigående. Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Obstipasjon, flatulens, dyspepsi, abdominalsmerter, diaré, kvalme. Hud: utslett, kløe. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artrosi. Neurologiske: Hodepine, svimmelhet, parestesier, hypostesi. Psykiske: Sosialisitet. Øvrige: Asteni, brystsmerte, ryggsmerte, perifer ødem, allergiske reaksjoner. Mindre hyppige: Blod: Trombocytopeni. Endokrine: Hirsutisme, hyperglykemi, hypoglykemi, pankreatitt. Gastrointestinale: Anoreksi, oppkast. Hud: Urticaria. Hørsel: Tinnitus. Muskel-skjelettsystemet: Myopati. Neurologiske: Perifer neuropati. Psykiske: Amnesi. Urogenitale: Impotens. Øvrige: Ubørlig, vekstforstyrrelse. Sjeldne (<1/1000): Lever: Hepatitt, kolestatisk ikterus. Muskel-skjelettsystemet: Myositt, rhabdomyolyse. Svært sjeldne (<1/10000) bivirkninger er angioneurotisk ødem, bul-løst utslett (inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse) og anafylaksi.

Forhøyede serumtransaminaserivåer er rapportert. Disse forandringene er vanligvis milde, forbigående og krever ikke avbrudd i behandling. Klinisk viktige økninger (>3 ganger øvre normalnivå) av serumtransaminaser oppstår hos 0,8% av pasientene. Disse forandringene er doserelaterte og reversible. Forhøyede serumnivåer av CK >3 ganger øvre normalnivå er sett hos 2,5% i kliniske forsøk. CK >10 ganger øvre normalnivå er sett hos 0,4%.

Overdosering/Forgiftning: Behandling: Symptomatisk. Leverfunksjonsprøver og serumkreatininkonsentrasjoner skal følges. Grunnet stor proteinbindingsgrad antas hemo-dialyse ikke å ha effekt.

Egenskaper: Klassifisering: HMG-CoA (hydroksymetylglutaryl-CoA-enzym A)-reduktasehemmer. Virkningsmekanisme: Selektivt konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen. Atorvastatin reduserer totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og triglyserider. I varierende grad øker HDL-kolesterol samt apolipoprotein A. Endringene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former av hyperkolesterolemi, kombinert hyperlipidemi samt hos pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos alle tilfeller av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en pasientgruppe som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende farmakologisk behandling. Ved koronar hjertesykdom har 80 mg vist å kunne hindre progresjon av aterosklerotisk plakk. Absorpsjon: Raskt, maks. plasmakonsentrasjon innen 1-2 timer. Absolutt biotilgjengelighet av atorvastatin er ca.12%, grunnnet gastrointestinal- og «first pass»-metabolisme. Systemisk tilgjengelighet av HMG-CoA-reduktase-hemmeraktivitet er ca. 30%. Plasmakonsentrasjonen øker markant hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom. Proteinbinding: >98%. Fordeling: Distribusjonsvolum er ca. 381 liter. Halveringstid: Atorvastatin: Ca. 14 timer. Metabolitter: 20-30 timer. Metabolisme: Via cytochrom P-450 3A4. Ca. 70% av sirkulerende HMG-CoA-reduktase-hemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter. Utskillelse: Primært via galle.

Pakninger og priser: 10 mg: Enpac: 30 stk. kr 284,50, 100 stk. kr 831,10. 20 mg: Enpac: 30 stk. kr 416,10, 100 stk. kr 1264,90. 40 mg: Enpac: 30 stk. kr 476,00, 100 stk. kr 1506,30. 80 mg: Enpac: 100 stk. kr 1559,40. T: 121.

Refusjon: Stønads ytes bare ved i) etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon), eller ii) betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt, ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodglukose, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien. Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medicamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen. Alle pasienter med behov for medikamentell lipidsenkende behandling skal bruke sinstatatin, med mindre andre refusjonsberettigede lipidsenkende legemidler må brukes av tungtvieende medisinske grunner. Dette må i så fall begrunnes i journalen.

Referanser:

- Cannon CP et al. N Engl J Med 2004;350:1495-04.
- LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- Pedersen TR et al. JAMA 2005;294:2437-45.
- Newman et al. Am J Cardiol 2006;97:61-67.

Sist endret: 13.01.2006



Partner for bedre helse